UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Année 1974, thèse nº 117

L'EOSINOPHILIE SANGUINE DANS L'ASTHME

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mardi 4 juin 1974

par **André LE NERRIEC**
né le 3 mars 1946 à Bannalec (Finistère)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. G. CABANIEU, *Professeur* ..... *Président*
M. J. MEUNIER, *Professeur* .....
M. G. COURTY, *Agrégé* ..... *Juges*
M. F. MOREAU, *Agrégé* .....

Amicale Corporative des Étudiants en Médecine de Bordeaux
75, cours de la Somme - 33000 BORDEAUX - Tél. 92.77 06

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547319_0005

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Année 1974, thèse nº 117

L'EOSINOPHILIE SANGUINE DANS L'ASTHME

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mardi 4 juin 1974

par **André LE NERRIEC**
né le 3 mars 1946 à Bannalec (Finistère)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. G. CABANIEU, *Professeur*..... *Président*
M. J. MEUNIER, *Professeur* .....
M. G. COURTY, *Agrégé* ..... *Juges*
M. F. MOREAU, *Agrégé* .....

Amicale Corporative des Étudiants en Médecine de Bordeaux
75, cours de la Somme - 33000 BORDEAUX - Tél. 92.77 06

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NICOLE.

A MES PARENTS,

Puissiez-vous trouver ici une satisfaction et un témoignage de ma profonde affection.

A MON GRAND PERE,

A MA GRAND MERE,

Qui aurait tant aimé être parmi nous.

A MA SOEUR et MON BEAU FRERE,

A JACQUELINE, MARTINE et PHILIPPE.

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES CAMARADES et AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES,

Sans votre aide nous n'aurions pu fournir de calculs statistiques.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAPBERN,

Nous vous remerçions de nous avoir guidé dans l'élaboration de ce travail.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE.

A NOS MAITRES HOSPITALIERS,

MESSIEURS LES PROFESSEURS *CABANIEU*
CHOUSSAT
DUBARRY
FREOUR
JULIEN,

Nous vous remercions vivement pour votre enseignement prodigué au cours de nos études.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE DE XAVIER ARNOZAN.

Nous avons apprécié votre dévouement et votre compétence.

A TOUT LE PERSONNEL DU PAVILLON IV,

Ce travail est aussi le votre.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur F. MOREAU,

Maître de Conférences, Agrégé de Médecine Interne.
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez accepté de juger cette thèse.

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Docteur G. COURTY,

Maître de Conférences, Agrégé de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Veuillez être assuré de notre sincère et vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. MEUNIER,

Professeur titulaire d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique,
Docteur ès-Sciences,
Visiting Professor de l'Université de Birmingham,
Chevalier des Palmes Académiques.

Nous avons eu l'honneur de bénéficier de votre savoir.

Vous avez accepté de juger cette thèse.

Soyez en respectueusement remercié.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. CABANIEU,

Professeur sans Chaire (Médecine Interne),
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service.

Vous nous avez accueilli dans votre service.

Vous avez été pour nous un Maître au grand savoir, toujours bienveillant et patient. Nous avons apprécié à travers votre précieux enseignement, vos grandes qualités humaines.

Vous nous avez confié l'élaboration de cette thèse, et vous en avez guidé la réalisation. avec une patience aussi aimable que souriante.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

P L A N

INTRODUCTION.

L'EOSINOPHILE.

I - MORPHOLOGIE.
II - VALEURS NORMALES.
III - CINETIQUE.
IV - DÉTERMINANTS DE L'EOSINOPHILIE.

1 - L'Histamine.
2 - Conflit antigène-anticorps.
3 - Participation cellulaire.
4 - Participation humorale.
5 - Intervention des mastocytes.
6 - Autres mécanismes.

V - FONCTION DES EOSINOPHILES.

LA MALADIE ASTHMATIQUE.

I - CLASSIFICATION.

1 - Asthme extrinsèque.

a) Type I
b) Type III

2 - Asthme intrinsèque.

II - ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE L'ASTHME.

1 - Les IgE.
2 - Les médiateurs.

a) SRSA
b) Les Kinines
c) La Sérotonine
d) Les Prostaglandines

III - THEORIE BETA ADRENERGIQUE DE L'ASTHME.

L'EOSINOPHILIE SANGUINE DANS L'ASTHME.

I - NOTRE ETUDE : Choix des malades.
II - TESTS ALLERGOLOGIQUES EFFECTUES.

1 - Tests immédiats intradermiques.
2 - Tests immédiats épicutanés
3 - Lecture et interprétation.

III - LA NUMERATION ET LA FORMULE SANGUINE.
IV - NOS RESULTATS.
V - INTERPRETATION DES RESULTATS.

1 - Influence du facteur infectieux sur l'éosinophilie
2 - Eosinophilie et allergie.
3 - Eosinophilie et asthme.

VI - ESSAI D'EXPLICATION.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Les progrès effectués dans les connaissances médicales sont étroitement liés aux ressources techniques offertes aux chercheurs. L'Immunologie est une des sciences qui a le plus profité de cet essor. Ses acquisitions ont servi à une meilleure compréhension de l'Hématologie, et elles ont permis de découvrir, dans de nombreuses maladies, un aspect jusque là insoupçonné.

Au cours de ce travail, nous verrons les données récentes qui nous sont proposées sur la physiologie de l'Eosinophile ; nous étudierons en particulier le déterminant de l'éosinophilie en fonction des facteurs cellulaires et humoraux.

Nous étudierons la maladie asthmatique sous un aspect immunologique et béta adrénergique.

Nous verrons enfin si l'Immunologie permet d'expliquer la relation si couramment admise entre l'éosinophilie et l'asthme.

———

II - VALEURS NORMALES.

A la naissance et durant la période post-natale, le taux d'Eosinophiles sanguins est relativement bas. Il augmente et reste stable durant la vie adulte. Le taux normal d'Eosinophiles chez l'enfant, comme chez l'adulte, varie selon les auteurs. Pour ORFANAKIS il se situe aux environs de 150 par millimètre cube, avec des variations allant de 30 à 700 par mm^3 (40). Pour WINTROBE, le taux normal oscille entre 0 et 570 par mm^3, soit en moyenne 230 ± 170 (61).

Ce taux varie avec le rythme nycthéméral : il baisse très tôt le matin, et le niveau nocturne est élevé : environ 30 % plus fort que celui de huit heures le matin (40), ces variations sont en fonction du taux de cortisolémie. Une déficience surrénalienne entraîne une abolition de ce cycle. En été on rencontre une éosinophilie plus marquée qu'en hiver (44).

III- CINETIQUE DES EOSINOPHILES.

Chez l'animal, (rat, cobaye, chien), la cinétique des éosinophiles est semblable à celle des polynucléaires neutrophiles. Chez l'homme, ces mouvements n'ont pu être étudiés en raison de la petite taille que représente le compartiment sanguin éosinophile. Cependant, des études ont été faites avec succès aux Etats Unis par GREENBERG et HERION chez trois jeunes gens présentant une éosinophilie inexpliquée (20) (22).

De ces études cinétiques, il ressort que le mouvement des éosinophiles est qualitativement semblable à celui des neutrophiles chez l'homme normal. Les éosinophiles effectuent leur mitose et leur maturation dans la moelle osseuse, et entrent dans le sang d'une façon ordonnée. Leur demie vie dans le sang est de 5 à 24 heures. Une injection d'Adrénaline entraîne un déplacement d'éosinophiles depuis la rate jusqu'au sang périphérique, faisant penser que les éosinophiles sanguins sont en équilibre avec la réserve splénique.

A partir du sang, les éosinophiles migrent vers le secteur extravasculaire.

IV- DETERMINANTS DE L'EOSINOPHILIE.

Depuis longtemps, on s'est rendu compte qu'existait une éosinophilie chez des sujets porteurs d'affections parasitaires ou allergiques. Mais quel est le mécanisme qui induit cet accroissement du taux d'éosinophiles ?

1 - L'Histamine :

Une relation entre Histamine et éosinophiles a été longtemps considérée. RILEY, dès 1956, observe un grand nombre d'éosinophiles dans les tissus riches en mastocytes, après que l'Histamine contenue dans ces cellules ait été relachée (47).

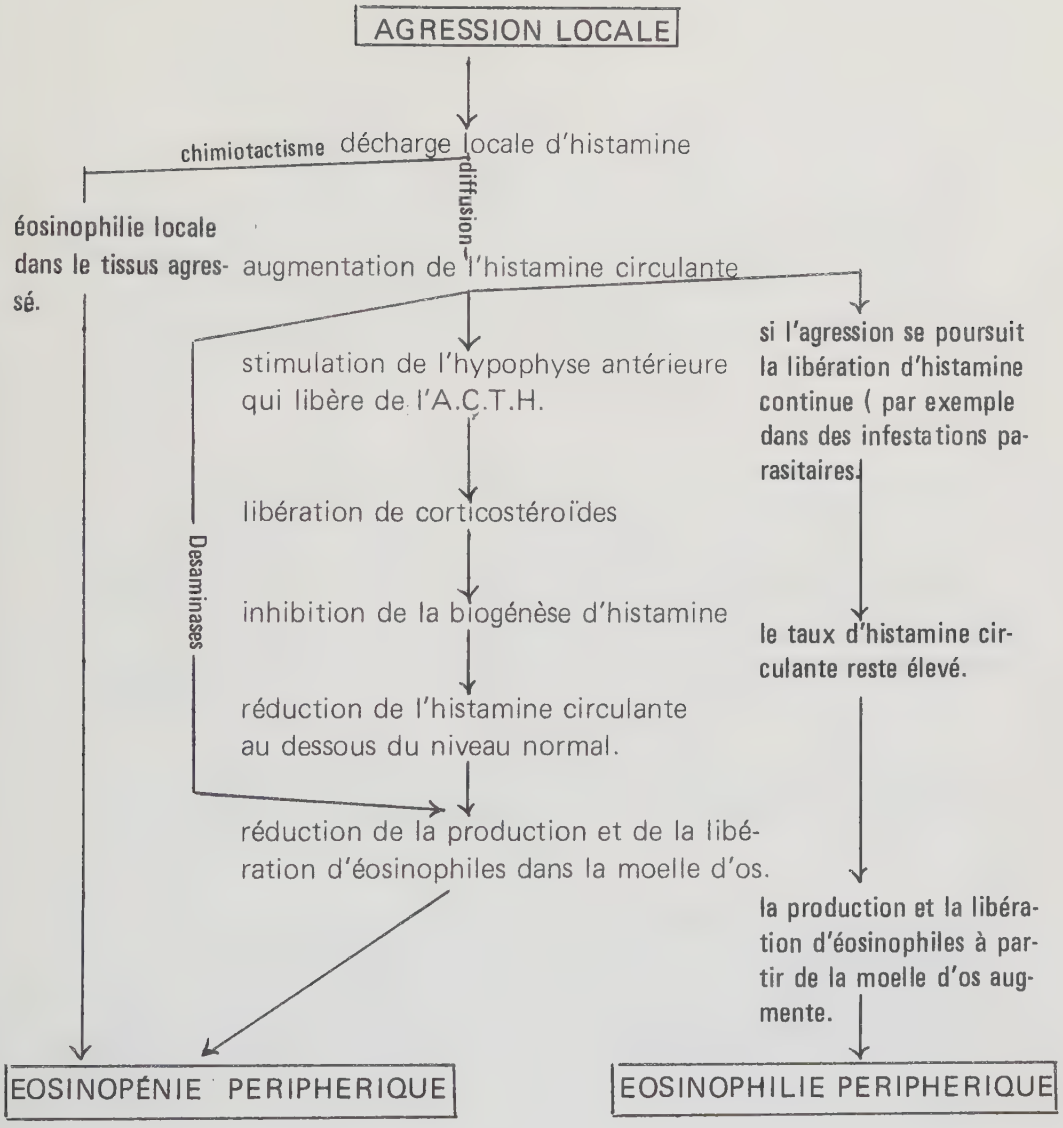
ARCHER exprime une hypothèse basée sur l'intervention de l'Histamine, qui déterminerait la production des éosinophiles (4). Une agression locale, temporaire, entraîne une décharge d'Histamine. Par diffusion, le taux de l'Histamine circulante augmente, et par effet « feed-back », la moelle d'os réduit sa libération d'éosinophiles. Si l'agression continue, le taux d'Histamine circulante reste élevé, et la libération d'éosinophiles se poursuit à partir de la moelle d'os. (schéma).

Les progrès effectués dans les sciences immunologiques, ont permis d'éclaircir davantage le déterminant de l'éosinophilie.

2 - Conflit Antigène-Anticorps :

Pour BASTEN et BOYER, il semble évident que le mécanisme de l'éosinophilie peut être rapproché de procédés immunologiques. C'est ce qui ressort de leurs importants travaux portant sur des infections expérimentales produites par Trichinella Spiralis sur des animaux de laboratoire : rats et souris (37).

La plupart des antigènes pouvant entraîner une éosinophilie sont complexes et de poids moléculaire élevé. Leurs caractéristiques physiques sont spécifiques : un broyat de larves de Trichinella Spiralis administré à des rats par voie intra-veineuse, entraîne une très légère éosinophilie si ce n'est aucune. Par contre, si on injecte des larves intactes, il s'en suit une éosinophilie impressionnante (8).



Hypothése du mécanisme de production de l'éosinophilie et de l'éosinopénie.

ARCHER R.K.

The Eosinophil leucocytes.
Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1963, p. 174.

3 - Participation cellulaire :

Mais toute réaction antigène-anticorps n'est pas accompagnée par un accroissement des éosinophiles. En effet, les anticorps humoraux peuvent empêcher une première réponse éosinophilique d'un antigène effectif (48). La production d'éosinophiles ne serait donc pas engendrée seulement par l'interaction propre antigène-anticorps.

L'éosinophilie produite chez les rats et souris par les larves de Trichinella Spiralis est sous la dépendance des lymphocytes (58). Des animaux chez qui on a déprimé ou inactivé les lymphocytes circulants par une thymectomie néonatale, ou par l'administration de sérum anti-lymphocytaire, ou par drainage du canal thoracique, sont incapables de développer une réponse éosinophilique à des larves données par voie intraveineuse.

Des animaux irradiés développent à nouveau une éosinophilie s'ils ont été refournis en lymphocytes et en cellules de moelle d'os.

La réponse éosinophilique survenant chez des animaux normaux à la suite d'infestation larvaire, peut être transmise à des animaux non infestés par des lymphocytes du sang périphérique ou du canal thoracique venant des animaux infestés, mais pas par du plasma.

4 - Participation humorale.

Ces études in vivo, sont complétées par l'analyse in vitro de l'interaction antigène-lymphocyte (16).

Lorsque les lymphocytes de cobayes sont cultivés avec des antigènes au contact desquels ils ont été préalablement exposés, une substance est libérée qui réagit avec les immuns complexes contenant le même antigène, pour engendrer un facteur ; ce facteur peut produire une éosinophilie. COHEN et WARD ont ainsi montré que l'effet éosinophilique d'une stimulation antigénique est produit par l'interaction d'un facteur soluble et des complexes antigène-anticorps. Le facteur soluble provient des lymphocytes activés par le contact antigénique.

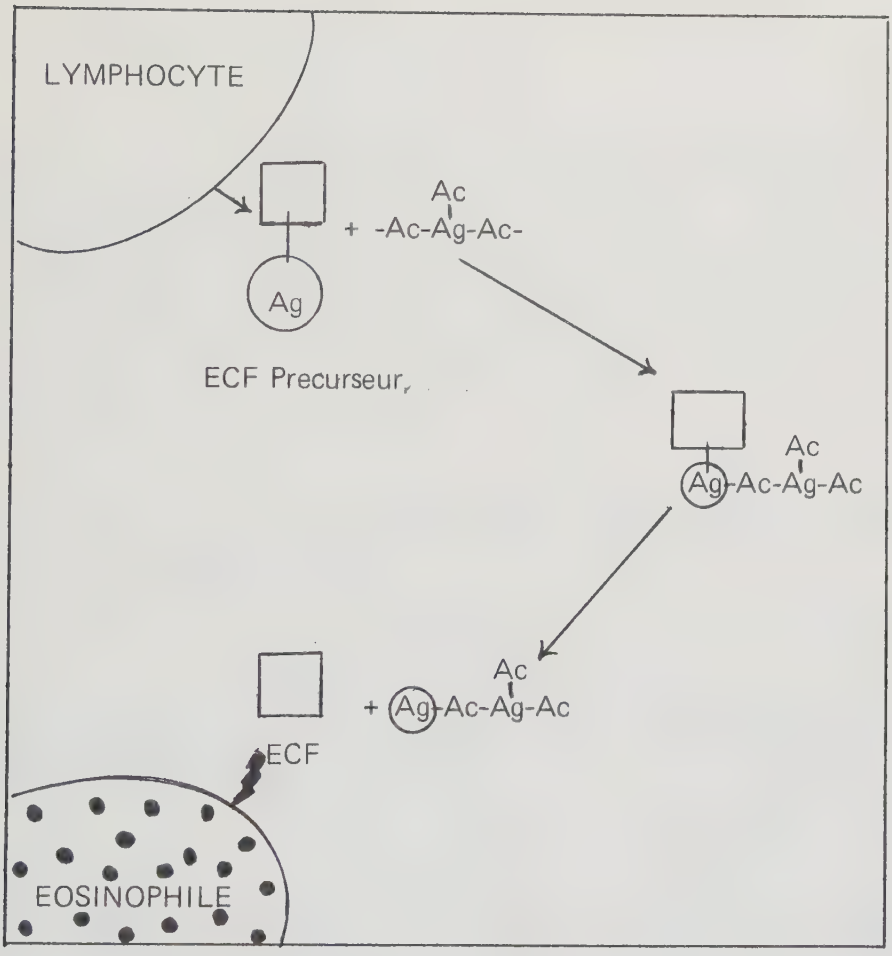
Le facteur humoral de la réponse immune peut aussi entrainer l'effet éosinophilique des réactions antigène-anticorps.

Les immuns complexes additionnés de sérum in vitro, fixent le complément et l'activent. L'activation du complément est accompagnée de la libération de constituants et de produits de dégradation qui sont chimiotactiques pour les éosinophiles. WARD a ainsi isolé la portion C5, C6, C7 du complément, cette portion est éosinotactique. (59).

COLLEY a isolé du surnageant venant d'une culture de cellules lymphatiques débarrassée de sérum, et mise en contact avec des antigènes spécifiques, un principe actif qui stimule la migration des éosinophiles. Il l'appelle E.S.P. « Eosinophil Stimulation Promotor » ; c'est une lymphokinine (17).

Un facteur humoral indépendant du complément, avec des propriétés éosinotactiques, est engendré lorsqu'un poumon de cobaye est exposé à un antigène : c'est l'E.C.F., A de KAY « Eosinophilic Chemiotactic Factor of Anaphylaxis » (31).

Il reste sans doute de nombreux facteurs humoraux de l'éosinophilie à identifier et à caractériser.



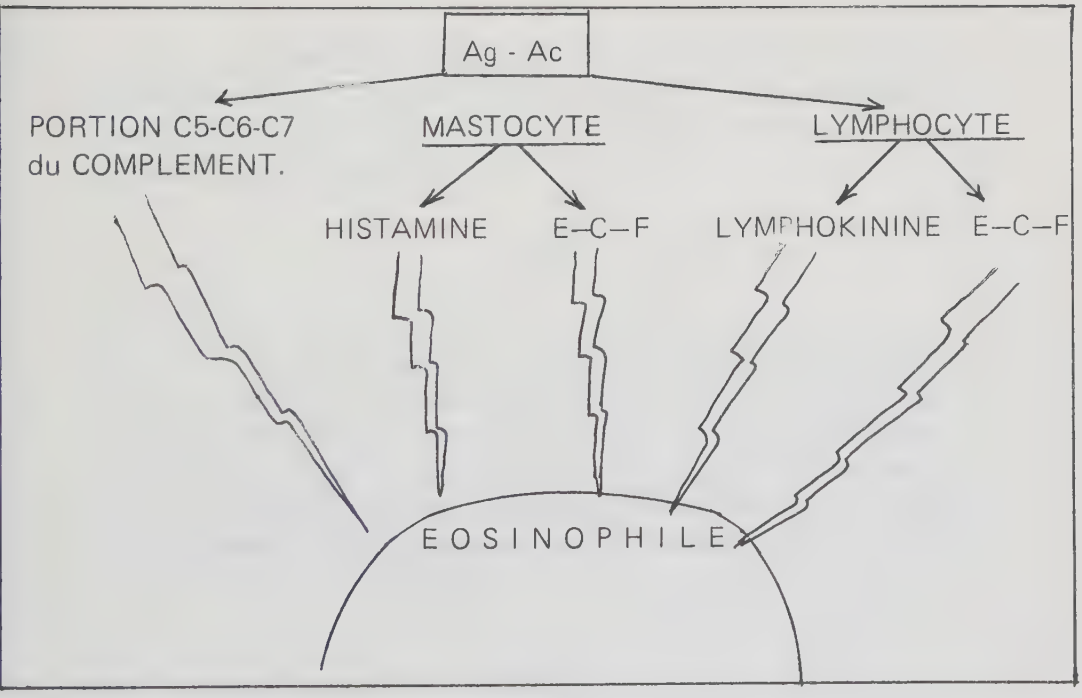
Représentation schématique d'une éventuelle interaction entre le précurseur de l'E.C.F. et les immuns complexes entraînant l'activation de l'E.C.F.

TORISU M., YOSHIDA T., WARD P.A., and COHEN S.
Lymphocyte-derivated eosinophil chemotactic factor : Studies on the mechanism of activation of the Precursor Substance by Immune Complexe.
The Journal of Immunology. 1973, vol. 111 n°5 p. 1458.

5 - Intervention des mastocytes :

ARCHER a suggéré un autre mécanisme par où les immuns complexes pourraient induire une éosinophilie : l'intervention des mastocytes (3). Les complexes antigènes-anticorps lorsqu'ils sont phagocytés par les mastocytes, entrainent une libération d'Histamine. Des études récentes ont montré qu'un précurseur du facteur éosinophilotactique E.C.F., A., existe dans le poumon du cobaye sensibilisé, ainsi que dans les mastocytes du rat , où il se trouve associé aux granulations (60).

On pourrait résumer ces différents déterminants de l'éosinophilie sur un tableau succinct :



6 - Autres mécanismes :

Cependant toutes ces études, aussi satisfaisantes soient-elles, sont basées sur des expérimentations animales, et les mécanismes immunologiques contrôlant le taux des éosinophiles chez l'homme restent encore à élucider. En effet, la présence d'anticorps ou de lymphocytes fonctionnels n'est pas indispensable à la production d'éosinophiles chez l'homme. C'est ce que montrent les réponses éosinophiliques d'enfants atteints d'un déficit immunitaire congénital.

L'éosinophilie est un trait essentiel des infections de l'arbre pulmonaire chez des enfants qui ont une agammaglobulinémie (19) (29). On a également décrit une éosinophilie chez un enfant agammaglobulinémique présentant une Larva Migrans viscérale (24).

La réponse éosinophilique chez ces enfants est inappropriée quantitativement. Les infections pulmonaires n'entraînent aucune éosinophilie, ou une très légère, chez des enfants n'ayant pas de déficit immunologique congénital.

Ainsi, non obligatoire pour la libération des éosinophiles, l'intégrité des facultés immunologiques semble être importante dans la régulation quantitative des éosinophiles. Il est logique de penser que l'«homéostase » éosinophilique, implique un équilibre entre des facteurs immuns intermédiaires, quelques uns déprimeraient la production d'éosinophiles, tandis que d'autres la stimuleraient.

V - FONCTION DES EOSINOPHILES.

Bien que l'association de l'éosinophile au phénomène allergique soit établie, le mode de contribution de cette cellule à la réponse immune reste un mystère.

On a montré que les éosinophiles subissent une dégranulation rapide en présence de complexes solubles antigènes-anticorps (5). On a isolé une substance biologiquement active d'un éosinophile humain : l'E.D.I. « Eosinophil derivated inhibitor ». Ce facteur est capable de neutraliser l'Histamine. L'E.D.I. est libéré de l'éosinophile par une action mécanique ou par une réaction immune (23).

PARISH montre que les éosinophiles s'accumulent dans les tissus de cobaye contenant beaucoup de mastocytes après un choc anaphylactique. Les éosinophiles phagocytent les mastocytes altérés (41).

Outre le mouvement amiboïde et l'activité phagocytaire, les éosinophiles auraient une action neutralisante sur l'Histamine.

Les diagnostics suggérés par une éosinophilie sont nombreux ; l'allergie est sans doute la cause la plus couramment admise.

LA MALADIE ASTHMATIQUE

On peut définir l'asthme comme étant « une affection caractérisée par une réponse exagérée de la trachée et des bronches à des stimulis divers, qui se traduit par un rétrécissement diffus des voies aériennes en rapport avec une contraction excessive des muscles lisses et une hypersécrétion de mucus. Cette affection est réversible spontanément ou sous l'effet de la thérapeutique ». (American Thoracic Society 1963). Cette définition, vague à souhait, traduit la complexité de cette maladie tant au point de vue étiologique que physiopathologique.

I - CLASSIFICATION.

Un type de classification a été proposé par les Anglo-saxons en fonction de l'étiologie. Selon la présence ou non de causes exogènes, ils distinguent l'asthme extrinsèque et l'asthme intrinsèque.

1 - L'asthme extrinseque :

Dans cette sorte d'asthme, on peut mettre en évidence la présence d'allergènes, et des types de réactions allergiques bien définies sont présents. Cela fournit une classification immunologique de l'asthme : type I avec présence d'IgE.

type III avec formation d'Immuns complexes.

a) Asthme extrinsèque type I. aussi appelé « atopique ».

La libération rapide par le mastocyte de médiateurs comme l'Histamine et de la S.R.S.A. (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis), qui se combine avec l'allergène et l'anticorps réaginique, donne des réactions immédiates cutanées, une irritation paroxystique du nez des yeux, ou des réactions bronchiques. La durée de ces réactions est habituellement de une heure et demie à deux heures. Elle est sans doute déterminée par la durée de l'effet des médiateurs qui ont été libérés. Ces réactions bronchiques et cutanées correspondent en gros, en apparence et en durée aux tests cutanés.

Le type I est essentiellement réversible et n'endommage pas les tissus. Il est accompagné par une réponse éosinophilique.

b) Asthme extrinsèque type III. aussi appelé « non atopique ».

Des allergènes inhalés peuvent stimuler la production d'anticorps précipitants essentiellement, bien que de façon non exclusive. Ces anticorps s'unissent à l'antigène en léger excès, et forment les Immuns-complexes toxiques solubles qui fixent et activent le complément. Cette réaction est liée à celle du type I qui influe le dépot des immuns-complexes sur l'endothélium des vaisseaux sanguins (6).

La réaction de type III est de nature à endommager les tissus, et peut ou non être accompagnée d'éosinophilie. Ces réactions se développent plus lentement que celles de type I et s'estompent en vingt quatre à trente six heures.

2 - L'asthme intrinsèque.

On classe dans ce groupe des malades chez qui l'asthme n'a aucune cause décelable. Ce n'est certainement pas un groupe homogène, et il est probable que des mécanismes immunologiques différents ou peut-être même non immunologiques en sont responsables.

Ces malades ont cependant quelques traits en communs :
- Ils tendent à débuter leur asthme à l'age adulte,
- Ils ont en général une éosinophilie tissulaire,
- Ils peuvent avoir une éosinophilie sanguine plus forte que les asthmatiques atopiques.

PEPYS relate dans ses observations, qu'environ 20 % des malades ont une histoire suggérant une cause extrinsèque. Mais la négativité des tests cutanés et de provocation montre la présence de mécanismes allergiques inconnus.

II - ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE L'ASTHME.

1 - Les IgE :

Le type d'hyper-sensibilité immédiate résulte de la libération brutale d'agents à vie courte, pharmacologiquement actifs, lorsque l'antigène est introduit localement ou par voie générale dans l'organisme. Cette réaction est conditionnée par l'interaction de l'antigène avec l'anticorps qui est principalement fixé dans les tissus. Chez l'homme cet anticorps est appelé « réaginique » ou « sensibilisant cutané ». Un immense progrès dans la compréhension de la nature de cette allergie est dû à la découverte par ISHIZAKA d'une nouvelle classe d'immunoglobuline, l'IgE, qui porte l'activité de l'anticorps réaginique (26).

Caractéristiques de l'IgE :	
Poids moléculaire.	96 000
Coefficient de sédimentation.	7, 95
Contenance en carbone.	11 %
Acides aminés sulfurés.	surtout Méthionine et Cystine.
Chaine légère.	Lambda et Kappa
Chaine lourde.	Epsilon, E
Niveau normal dans le sérum.	en moyenne 150 U.I./ml.

Suivant les recommendations de l'O.M.S., les taux d'IgE sont exprimés dans notre étude, en Unités Internationales (U.I.) par référence à un sérum humain standard stabilisé et lyophilisé (Standard O.M.S. 68/341). Selon BAZARAL et HAMBURGER, (9) une U.I. équivaudrait à 2,42 nanogrammes d'IgE.

On peut trouver des IgE dans le sérum des nouveaux nés, mais à un taux très bas : autour de 60 U.I./ml. (27). Ces IgE sont produites par le foetus, on n'a pu déceler aucune corrélation entre la concentration maternelle en IgE et celle du nouveau-né. Le développement des IgE pendant l'enfance paraît ressembler intimement à celui des IgA : elles sont en lente et régulière augmentation (10). Durant la puberté, les IgE n'ont pas encore atteint leur taux maximum. Les plus hauts niveaux sont trouvés chez l'adulte jeune, et ensuite il se produit une très lente régression (10).

L'asthme extrinsèque est la première maladie où on a trouvé des concentrations élevées en IgE. Des taux de 500 U.I./ml y sont courants, alors que des taux de 200 U.I./ml se trouvent dans l'asthme non allergique. Une étude statistique faite par JOHANSSON montre

que 50 à 60 % des patients atteints d'asthme allergique ont des taux d'IgE élevés, alors que seulement 5 % de malades non allergiques ont une élévation du taux sérique en IgE (28).

Des anticorps IgE à des allergènes spécifiques ont été aussi trouvés dans des sécrétions nasales et des crachats d'individus allergiques (2). Mais on n'a pu établir aucune corrélation entre la quantité des IgE totales, des anticorps IgE spécifiques, l'âge de l'attaque, sa sévérité ou la durée des manifestations cliniques allergiques (33) (51). Pourtant la relation entre les IgE et les réactions immédiates asthmatiques est forte. Il semblerait alors que c'est la présence des anticorps spécifiques IgE, preuve de sensibilisation, plutôt que leur quantité, qui aurait une importance clinique (50).

2 - Les médiateurs :

La réaction allergique entraine une libération d'agents à vie courte pharmacologiquement actifs, à partir des mastocytes et des cellules basophiles, entrainant une répercussion pulmonaire.

a) Outre les effets maintenant connus de l'HISTAMINE, il faut signaler essentiellement la S.R.S.A.

La Slow Reacting Substance of Anaphylaxis entraine une constriction sévère bronchique chez l'homme (13).

C'est un corps chimique acide, liposoluble, résistant à la protéolyse, qui contracte le muscle lisse plus lentement que l'Histamine. On a montré que le poumon de cobaye sensibilisé, au contact avec un antigène spécifique, développait une S.R.S.A. qui entrainait sur un animal non sensibilisé une contraction subite de l'iléon (32).

La source des S.R.S.A.humaines est inconnue. On a cependant isolé cette substance des leucocytes de cobayes et de rats (49). ISHIZAKA a démontré la capacité des IgE humains à entraîner la libération de S.R.S.A. lorsque des antigènes spécifiques sont introduits dans l'organisme (25). Cette activité n'est pas altérée par les antihistaminiques, et BROCKLEHURST a montré que S.R.S.A. était libérée par un poumon asthmatique après addition d'antigène spécifique (12).

b) Les kinines :

Les kinines sont un groupe de peptides biologiquement actifs qui entrainent quelques uns des symptomes de la réaction allergique. On a montré que des réactions antigènes-anticorps activent une chaine enzymatique qui aboutit à l'activation de l'enzyme kallikreine, laquelle agit sur un substrat pour former la Bradykinine. La Bradykinine donnée en aérosol à un sujet asthmatique entraine une broncho-constriction. Cependant, on ne l'a pas isolée d'un poumon asthmatique humain. On a trouvé que le broncho-spasme, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'augmentation de la sécrétion de mucus chez l'asthmatique pouvaient être partiellement provoqués par la Bradykinine (14).

c) La Sérotonine :

La Sérotonine est un autre médiateur, mais il semble qu'il ne soit pas impliqué dans l'asthme humain, ce n'est pas un broncho-constricteur et il n'est pas contenu dans le mastocyte humain (38).

d) Les Prostaglandines :

Les prostaglandines sont des acides gras non saturés, ayant en commun l'acide Prostanoïque, et se différenciant par le nombre de doubles liaisons, de groupement OH, et la présence ou non de fonction cétone.

Les poumons synthétisent en grande quantité les PG E2 et les PG F2α (30), et les relâchent en diverses occasions, comme lors de réactions anaphylactiques (42), ou lors d'une injection d'histamine, de sérotonine ou d'acétyl choline (7). PIPER et WALKER ont montré qu'un broyat de poumon humain sensibilisé peut relâcher PG E1, PG E2, et PG F2 α lorsque l'allergène est mis à son contact (43).

Les Prostaglandines de la série E ont un effet relaxant sur le muscle bronchique ; la prostaglandine F2 α exerce une bronchoconstriction (54).

Les prostaglandines interviendraient dans le poumon pour assurer une régulation locale de la bronchomotricité (39). La synthèse de deux prostaglandines à action antagoniste, aurait pour effet de maintenir l'intensité de la contraction dans une certaine limite. Elles pourraient aussi intervenir dans la régulation bronchique par des mécanismes indirects : en agissant sur le système nerveux autonome par la libération de Noradrénaline par exemple (21), ou en diminuant la libération d'histamine au cours du conflit antigène-anticorps (57).

III - THÉORIE BÉTA ADRENERGIQUE DE L'ASTHME.

La théorie Béta-adrénergique proposée par SZENTIVANYI, apporte une nouvelle dimension à la maladie asthmatique.

Que le système nerveux autonome intervienne dans une réaction allergique, est une hypothèse qui est soulevée depuis quelques temps. Des progrès ont été faits depuis, dans la pharmacologie des catécholamines et la physiologie de leurs récepteurs du système nerveux autonome. AHLQUIST a cru, le premier, à la présence d'un système récepteur alpha et béta adrénergique dans beaucoup d'organes.

Les récepteurs alpha adrénergiques sont stimulés par la Noradrénaline, quelques uns par l'Adrenaline, et beaucoup moins par l'Isoprénaline.

Les récepteurs béta adrénergiques sont stimulés en sens inverse : la plupart par l'Isoprénaline, quelques uns par l'Adrénaline, et beaucoup moins par la Nor-adrénaline (1).

La stimulation béta adrénergique entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques, une stimulation myocardique, et une vasodilatation périphérique.

La stimulation alpha adrénergique entraîne une vaso-constriction périphérique, mais sans effet direct bronchique ou myocardique.

SUTHERLAND et ROBISON ont découvert que l'Adrénaline augmente l'action de l'Adenyl-cyclase, enzyme de la membrane cellulaire, qui catalyse la transformation de l'Adénosine Triphosphate en Adénosine cyclique : AMP 3' 5' (53). L'activation de l'AMP 3' 5' cyclique entraîne une activité métabolique (glycogénolyse et lipolyse), et une relaxation du muscle lisse (18).

A travers une série d'études animales, SZENTIVANYI suppose qu'un blocage béta adrénergique partiel est la cause de l'hypersensibilité bronchique chez l'homme (56). La théorie des Béta-récepteurs de SZENTIVANYI énonce qu'une irritabilité excessive de l'arbre bronchique est l'anomalie fondamentale dans l'asthme, et que cette irritabilité excessive est dûe à une baisse de réceptivité des récepteurs béta adrénergiques des glandes bronchiques, des muscles lisses, et des vaisseaux sanguins (55).

On pourrait trouver là une explication du déclanchement de la constriction bronchique par une grande variété de stimuli non allergiques, comme une infection, des facteurs psychologiques, une inhalation d'air froid, ou de poussières non antigéniques...

Pour démonter expérimentalement la théorie Béta-adrénergique, on a donné par voie intra-veineuse du Propranolol, drogue entrainant un blocage béta adrénergique, à des patients ayant un asthme extrinsèque ou intrinsèque. La broncho-constriction sévère qui a suivi, a pû être levée par l'Atropine donnée en aérosol (35).

On a davantage compris l'activité du système nerveux autonome lorsqu'on a différencié les récepteurs béta adrénergiques en récepteurs béta 1 et en récepteurs béta 2 (34).

On a montré que les récepteurs béta 1 sont impliqués essentiellement dans la lipolyse et la stimulation cardiaque, tandis que les récepteurs béta 2 sont impliqués dans la broncho-constriction et la vasodilatation. Expérimentalement, on a montré que le Practol, qui est antagoniste sélectif des récepteurs béta 1, ne diminue pas les valeurs de la fonction pulmonaire lorsqu'il est donné à des asthmatiques. Cependant, le Propranolol, qui est béta 2 antagoniste, entraine une diminution des fonctions pulmonaires.

On peut donc déduire que le mécanisme constricteur bronchique du système nerveux autonome est sous l'influence des récepteurs béta 2.

L'asthme pourrait être une déficience héréditaire, ou acquise, de l'activité des béta récepteurs, qui rendrait le tissu bronchique vulnérable et incliné au broncho-spasme. Si l'évènement déclenchant se trouve être immunologique ou non, il devrait suivre la même pathogénie et entraîner les mêmes médiateurs. Les infections, les stimulis chimiques et physiques, entraineraient des attaques qui ne seraient pas distinctes de celles qui seraient induites par l'exposition à un antigène spécifique.

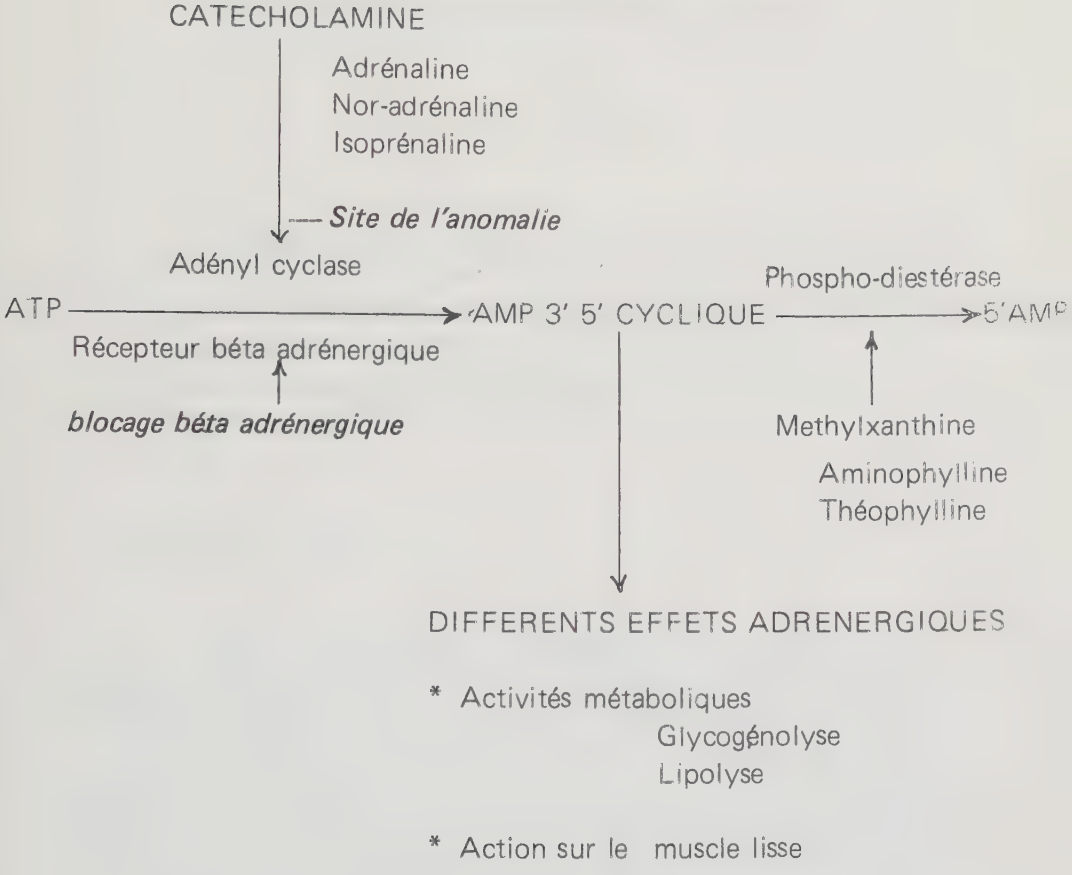


Diagramme schématique de la théorie adrénergique de l'Asthme.

(Journal of Allergy ; vol. 42, n^{o} 4, p. 223).

L'EOSINOPHILIE SANGUINE DANS L'ASTHME.

L'allergie est sans doute la cause la plus fréquente d'éosinophilie. L'asthme et la « fièvre des foins » ont été les diagnostics, le plus souvent rencontrés dans un groupe de 418 patients éosinophiles, vus par STICKNEY et HECK à la Clinique Mayo. Dans cette étude, environ 85 % des enfants asthmatiques ont une éosinophilie supérieure à 600 par mm^3. (52).

I - NOTRE ETUDE.

Notre étude a porté sur l'exploitation des dossiers des malades hospitalisés dans le Service de Médecine Générale et Maladies Allergiques de Monsieur le Professeur CABANIEU, à l'Hopital Xavier Arnozan de Bordeaux-Pessac. Nous avons retenu parmi les dossiers des asthmatiques, ceux des malades ayant subi les tests allergologiques et ayant eu un contrôle sanguin dès l'entrée dans le service, c'est à dire avant que toute thérapeutique ait pu apporter une modification à la formule sanguine. Nous avons réuni ainsi 167 dossiers.

Bien que l'on fasse souvent allusion dans les études sur l'asthme, à l'importance des éosinophiles d'origine tissulaire (dans les crachats en particulier, ou dans le liquide de sécrétion nasale), nous n'avons pas cherché dans notre étude les relations avec l'éosinophilie sanguine et les autres paramètres, pour des raisons essentiellement matérielles. En effet, cet examen n'a pas été pratiqué dans le service aussi systématiquement que la numération des éosinophiles sanguins ; il ne peut du reste, être retenu comme un examen habituel de pratique courante.

Parmi ces malades asthmatiques hospitalisés, il faut noter que la plupart entrait dans le service non pour des motifs de simple observation, mais pour des raisons d'urgence, souvent liée à une infection. Nous avons dû ainsi tenir compte de la présence ou de l'absence d'un facteur infectieux.

II - TESTS ALLERGOLOGIQUES EFFECTUES.

Tous les malades testés ont subi au moins les tests immédiats épicutanés et intradermiques concernant les pneumallergènes.

1 - Tests immédiats intradermiques :

Le produit 0,10 ml est injecté dans le derme , de façon à former une papule blanche, à l'aspect de peau d'orange, de 5 mm de diamètre. La peau de la face interne de l'avant bras est divisée en quadrant, chacun correspondant à un allergène.

On injecte ainsi les pneumallergènes suivants :

dans une colonne :

Acariens	dilué au 1/10000
Plumes	1/5000
Poussières de L'Institut Pasteur (P4)	1/50000
Moisissures " " groupe 1 (1 P3)	1/1000
Poussières Hollister (H3)	1/5000
Moisissures groupe II de l'Institut Pasteur (2 P3)	1/1000

une autre colonne est faite avec les allergènes :

Poussières Dome (D3)	1/5000
Moisissures groupe III de l'Institut Pasteur (3 P3)	1/1000
Moisissures groupe IV " " (4 P3)	1/1000
Smuts	1/1000

Sur la face interne de l'avant bras, on obtient donc le quadrillage suivant :

acariens 4	
plumes 5	D 3
P 4	3 P3
1 P3	4 P3
H3	smuts 3
2 P3	

2 - Tests épicutanés :

Ces tests sont effectués sur la face interne de l'autre avant-bras. La peau est scarifiée à l'aide d'un vaccinostyle, et une goutte d'allergène est étendue sur la surface, ainsi desquamée. Les pneumallergènes employés sont les suivants, ils dessinent également un quadrillage :

12 graminées	pollens 1/100
P.P. 1/200 (Poussière Pasteur)	H.D. 1/10 (House Dust)
plumes	monilia
poils de chat	poils de chien
mould mix	laine

Les autres tests immédiats n'ont pas été effectués systématiquement. Ils ont été faits lorsque l'interrogatoire orientait les recherches vers une allergie précise : en particulier une pollinose.

De même, les tests retardés aux antibiotiques, aux allergènes de contact, les tests microbiens, ont été pratiqués seulement lorsque l'interrogatoire laissait entrevoir une allergie possible à ces substances.

3 - Lecture et interprétation :

La lecture est faite après un contact de vingt minutes avec l'allergène. Le test est positif lorsqu'il existe une zone oedémateuse atteignant un diamètre de 5 mm, et un érythème de 20 mm. Comme il est classique, nous avons retrouvé une grande fréquence d'allergie aux poussières de maison, le plus souvent doublée d'une allergie aux acariens.

Certains malades traités depuis longtemps par des corticoïdes ont eu des réactions camouflées ou douteuses, difficilement interprétables. Les dossiers de ces malades n'ont pas été retenus, et nous n'en avons pas tenu compte dans nos interprétations. Nous avons retenu simplement les patients cortico- dépendants ayant pu être suffisamment sevrés pour développer des réactions interprétables.

III- NUMERATION ET FORMULE SANGUINE.

1 - Numération sanguine :

Le sang est prélevé par ponction veineuse au pli du coude, et recueilli sur Complexon (sel disodique de l'acide Ethylène-diamine-tétracétique), 0,5 cc pour un tube contenant 5cc de sang.

Le comptage est effectué au laboratoire d'Hématologie de l'Hopital Xavier Arnozan de la façon suivante :

On prélève 0,5 cc de sang total à l'aide d'une pipette de Thoma, qui est dilué au 1/20 avec la solution de Lazarus

acide acétique	5 cc
bleu de méthylène en solution alcoolique au 1/10.	2 à 3 gouttes
eau distillée.	100 cc

Cette solution lyse les hématies, de telle façon que seuls les polynucléaires restent visibles.

On porte cette dilution sur la cellule de Malassez, et on compte le nombre de globules blancs par millimètre cube.

2 - La Formule Sanguine :

On effectue un frottis sanguin mince, sur une lame de verre qu'on colore au May Grunwald Giemsa :

- on recouvre le frottis une fois qu'il est très sec, de May Grunwald pendant 3 minutes.
- on recouvre d'eau distillée à même quantité (environ 40 gouttes) pendant 1 minute.
- on rejette le tout.
- on recouvrede solution de Giemsa (2 ml d'eau pour 3 gouttes deGiemsa pendant 8 minutes).
- on rejette cette solution, on lave la lame et on la sèche.

Le frottis une fois coloré, est regardé au microscope à immersion. L'objectif balaye le frottis : on compte et on note les polynucléaires observés : Eosinophiles, basophiles, neutrophiles, lymphocytes, jusqu'à un total de 100 éléments. On obtient ainsi le pourcentage en éléments figurés.

Le résultat est exprimé par le laboratoire de la façon suivante :

globules rouges.	X / mm^3
globules blancs.	X / mm^3
neutrophiles.	X %
éosinophiles	X %
basophiles.	X %
lymphocytes.	X %
monocytes.	X %

Tous les malades de nos observations ont eu un contrôle sanguin dès l'admission dans le service. La majorité d'entre eux ont subi un nouveau contrôle au cours du traitement, ainsi qu'à la sortie du service. Nous n'avons pas remarqué de fortes variations entre les différentes formules pratiquées sur un même malade ; ainsi nous avons établi une formule moyenne pour un malade ayant subi plusieurs contrôles.
Nous avons calculé l'éosinophilie de chaque formule en éléments par mm^3.
Nous avons relevé les taux d'éosinophiles supérieurs à 300 éléments par mm^3, et répertorié par tranches de 100 jusqu'à 900 éléments par mm^3. Lorsque les taux étaient élevés, nous avons pratiqué une recherche de parasites dans les selles du patient.

IV- RESULTATS DE L'ENQUETE.

167 dossiers ont été retenus, répondant aux conditions allergiques fixées.

Nous avons mis en évidence un terrain allergique, par une positivité aux tests dans 86 cas.

Dans les sujets à tests positifs, nous avons relevé 25 cas où s'intriquait un facteur infectieux. Dans ces 25 cas nous avons noté 9 patients ayant une éosinophilie supérieure à 300 éléments par millimètre cube. Chez les sujets non infectés, 34 ont une éosinophilie.
Dans 81 cas, les tests allergiques sont négatifs.
Dans ce groupe nous avons noté 40 malades infectés.
Sur ces 40 malades, 14 présentent une éosinophilie.
Parmi les 41 sujets non infectés, 18 ont une éosinophilie.
La majorité des malades étudiés a entre 35 et 50 ans.

SUR 167 OBSERVATIONS

TESTS POSITIFS : 86

facteur infectieux : 25

éosinophilie supérieure à 300 el./mm^3: 9

non infectés : 61

éosinophilie supérieure à 300 el./mm^3: 34

TESTS NEGATIFS : 81

facteur infectieux : 40

éosinophilie supérieure à 300 el./mm^3: 14

non infectés : 41

éosinophilie supérieure à 300 el/ mm^3: 18

Age des malades observés :

	moyenne des âges	5 %	95 %	nbre.
dossiers étudiés	42 ans	10 ans	78 ans	166

Nous avons dressé un tableau où l'éosinophilie est inscrite par tranche de 100 éléments, avec une répartition progressive par tranche.

SUR 167 OBSERVATIONS :

Facteur infectieux : 25.

éosinophilie inférieure à 300 el. / mm^3: 16 patients :

éosinophilie de 0 à 100 el. / mm^3: 5 patients.

DUM.	Henriette	41 ans	0
CAB.	Fernand	60 ans	0
BAL.	Henri	63 ans	52
MAR.	Pierre	43 ans	70
FAU.	J. Claude	29 ans	96

éosinophiliede 100 à 200 el. / mm^3: 6 patients.

FRO.	Elise	17 ans	132
SEH.	Rabah	35 ans	135
MOU.	X	17 ans	136
ARM.	X	61 ans	148
MAZ.	Marcel	40 ans	162
KAC.	Allena	13 ans	196

éosinophilie de 200 à 300 el. / mm^3: 5 patients.

PER.	Marc	59 ans	252 (corticodépendant)
LEG.	Gilbert	42 ans	254
CHA.	Claude	42 ans	283
LAF.	André	30 ans	290
EST.	Marcel	23 ans	300

éosinophilie supérieure à 300 el. / mm³: 9 patients.

éosinophilie de 300 à 400 el./ mm³: 2 patients.

BAR.	Lucie	56 ans	320
LAU.	Alice	65 ans	390

éosinophilie de 400 à 500 el. / mm³: 3 patients.

ZOU.	Fouatia	35 ans	408
LAC.	Suzanne	39 ans	459
COS.	Anita	45 ans	464 (corticodépendant)

éosinophilie de 500 à 600 el. / mm³: 1 patient.

MOU.	Marguerite	42 ans	540

éosinophilie de 600 à 700 el./ mm³: 1 patient.

BAU.	Hélène	22 ans	616

éosinophilie de 700 à 800 el. / mm³: 1 patient.

LAP.	J.Jacques	47 ans	758

éosinophilie de 800 à 900 el. / mm³: 0 patient.

éosinophilie supérieure à 900 el. / mm³: 1 patient.

BAG.	Roland	42 ans	1040

---

9 patients

Pas de facteur infectieux : 61.

éosinophilie inférieure à 300 el. / mm³ : 27 patients.

éosinophilie de 0 à 100 el./mm³ : 6 patients.

DEL.	Philippe	21 ans	.....	0 (corticodépendant)
LAB.	Claudine	33 ans	.....	0
DUR.	Yvon	42 ans	.....	0
CAV.	Yvette	39 ans	.....	0
BOU.	Rabah	47 ans	.....	66
BA.	Marie	35 áns	.....	100

éosinophilie de 100 à 200 el. / mm³ : 7 patients.

CAS.	Yvette	33 ans	.....	102
FAU.	J.Claude	31 ans	.....	116
ARR.	Pierre	47 ans	.....	136
RIV.	René	63 ans	.....	144
BAT.	X	37 ans	.....	154 (corticodépendant)
BEL.	Abdel	29 ans	.....	198
PIC.	Simone	39 ans	.....	200 (corticodépendant)

éosinophilie de 200 à 300 el. / mm³ : 14 patients.

PEU.	Lucette	30 ans	.....	216
GAI.	J.Pierre	27 ans	.....	220
ZEK.	Mouloud	33 ans	.....	220
SOU.	André	48 ans	.....	228
DUB.	Eugène	28 ans	.....	237
GRO.	Hervé	19 ans	.....	240
BRI.	M.Hélène	37 ans	.....	248
SOU.	Soad	30 ans	.....	250
BON.	André	47 ans	.....	252
FAU.	Mireille	22 ans	.....	254
LAV.	Magdeleine	44 ans	.....	254 (corticodépendant)
REV.	Daniel	15 ans	.....	259
SAN.	François	21 ans	.....	300
DEL.	Yvette	46 ans	.....	300 (corticodépendant)

éosinophilie supérieure à 300 el. / mm^3 : 34 patients.

éosinophilie de 300 à 400 el. / mm^3 : 8 patients.

AUG.	René	41 ans	.....	312
ASE.	Henri	18 ans	.....	320
GRO.	X	13 ans	.....	320
FAT.	Farah	45 ans	.....	324
LAP.	Angèle	45 ans	.....	327 (corticodépendant)
BER.	Jean	38 ans	.....	336
DUB.	Jeanne	56 ans	.....	340
MOU.	J.Marie	57 ans	.....	400

éosinophilie de 400 à 500 el./ mm^3 : 6 patients.

FRE.	Hèlène	4 ans	.....	414
GUE.	Boudjena	33 ans	.....	420
TIR.	Daniel	19 ans	.....	420
ARM.	Guy	29 ans	.....	438
ROZ.	Evelyne	38 ans	.....	460 (corticodépentant)
SAN.	J.Jacques	25 ans	.....	468 (parasito. +)

éosinophilie de 500 à 600 el. / mm^3 : 4 patients.

ZAR.	Aued	44 ans	.....	504
BEN.	Aïcha	38 ans	.....	528
CAZ.	Liliane	27 ans	.....	560
LAS.	Eliane	33 ans	.....	600

éosinophilie de 600 à 700 el. / mm^3 : 4 patients.

LET.	Michel	17 ans	.....	608
RIT.	Guy	31 ans	.....	645
DUF.	Patrick	18 ans	.....	680
ROU.	Maryse	21 ans	.....	682

éosinophilie de 700 à 800 el. / mm^3 : 7 patients.

POM.	Patrick	18 ans	.....	728
BOU.	Roland	26 ans	.....	740
ROU.	Franck	4 ans	.....	745 (parasito. +)
CAR.	Michèle	17 ans	.....	760 (corticodépendant)
LAF.	Roland	10 ans	.....	771
FAU.	Michèle	32 ans	.....	784
MOU.	Jean	57 ans	.....	800

éosinophilie de 800 à 900 el / mm^3 : 1 patient.

VIL.	Raymond	40 ans	.....	819 (corticodépendant)

éosinophilie supérieure à 900 el. / mm^3 : 4 patients.

BOU.	Rabah	47 ans	.....	980
BAN.	Constant	50 ans	.....	1120
VES.	Odette	56 ans	.....	1144
CEL.	Leman	33 ans	.....	3840

---

34 patients.

TESTS NEGATIFS / 81.

Facteurs infectieux : 40.

éosinophilie inférieure à 300 el. / mm^3 : 26 patients.

éosinophilie de 0 à 100 el. / mm^3 : 11 patients.

DUB.	Carmen	25 ans	.....	0
AMI.	Simone	35 ans	.....	0
CHA.	Nicole	18 ans	.....	0
LAR.	Nathaniel	63 ans	.....	0
GAB.	Yvette	51 ans	.....	0
SES.	Gérard	40 ans	.....	0 (corticodépendant)
HUL.	Gisèle	X	.....	20
CAU.	Marie	69 ans	.....	54
DUB.	Christian	32 ans	.....	68
DEV.	Michel	70 ans	.....	84
SEU.	M.Rose	45 ans	.....	92

éosinophilie de 100 à 200 el./mm^3 : 6 patients.

LAG.	Pierre	39 ans	.....	104
BAE.	Jean	46 ans	.....	140
BOI.	Jeanne	88 ans	.....	147
SPA.	Jean	63 ans	.....	174
BAR.	Marguerite	75 ans	.....	180
DAM.	Marie	58 ans	.....	200 (corticodépendant)

éosinophilie de 200 à 300 el. / mm^3 : 9 patients.

BOU.	Françoise	52 ans	.....	210
CRE.	Louis	62 ans	.....	210
SAI.	Yvonne	63 ans	.....	213
DES.	Elisabeth	76 ans	.....	219
LAB.	M.Marcelle	43 ans	.....	238
DES.	M.Antoinette	56 ans	.....	240
MOU.	Marie	69 ans	.....	277 (corticodépendant)
GON.	Pilar	53 ans	.....	300
REY.	Edmond	67 ans	.....	300

éosinophilie supérieure à 300 el. / mm^3: 14 patients.

éosinophilie de 300 à 400 el. / mm^3 : 1 patient.

LAS.	Colette	30 ans	.....	323

éosinophilie de 400 à 500 el. / mm^3 : 3 patients.

SOU.	Louis	60 ans	.....	423
LIO.	René	65 ans	.....	466
VIL.	Jean	64 ans	.....	496

éosinophilie de 500 à 600 el. / mm^3 : 3 patients:

CUE.	Elisa	18 ans	.....	515
BER.	Albert	46 ans	.....	528
CAB.	Pierre	43 ans	.....	592

éosinophilie de 600 à 700 el. / mm^3 : 2 patients.

ARN.	Vincent	60 ans	.....	605
ORT.	Magdeleine	60 ans	.....	641

éosinophilie de 700 à 800 el. / mm^3 : 1 patient.

OLH.	Simone	53 ans	.....	733

éosinophilie de 800 à 900 el. / mm^3 : 1 patient.

MAR.	Yvette	18 ans	.....	884

éosinophilie supérieure à 900 el. / mm^3: 3 patients.

CAB.	Jérome	79 ans	.....	936
CHA.	Pierette	32 ans	.....	1056
BOR.	France	55 ans	.....	1264

Pas de facteur infectieux : 41.

éosinophilie inférieure à 300 el. / mm³ : 23 patients.

éosinophilie de 0 à 100 el. / mm³ : 10 patients.

TRO.	Monique	26 ans	.....	0
GLI.	Marie-Jo.	50 ans	.....	0
COR.	Augustine	41 ans	.....	0
DUC.	Christian	35 ans	.....	0
DEB.	Anna	55 ans	.....	0
PIN.	Magdeleine	32 ans	.....	52
HYP.	André	55 ans	.....	76
FAB.	Joséphine	35 ans	.....	80
DUB.	Jean	45 ans	.....	86
ARA.	Emilienne	63 ans	.....	89

éosinophilie de 100 à 200 el. / mm³ : 7 patients.

VAL.	Antoine	50 ans	.....	103
DES.	Lucie	63 ans	.....	105 (corticodépendant)
LAS.	Pierrette	35 ans	.....	135
BRU.	Marcel	64 ans	.....	153
LAM.	Jeanne	32 ans	.....	160
SAR.	Fernand	76 ans	.....	172
LAL.	M.Jeanne	51 ans	.....	197

éosinophilie de 200 à 300 el. / mm³ : 6 patients.

LAT.	Louis	52 ans	.....	202 (corticodépendant)
GOS.	Alice	46 ans	.....	220 (" " ")
GOU.	Patricia	14 ans	.....	222 (" " ")
BOU.	Yvonne	49 ans	.....	253
LAJ.	Pierre	40 ans	.....	265
PRA.	Marthe	66 ans	.....	280

éosinophilie supérieure à 300 el. / mm^3: 18 patients.

éosinophilie de 300 à 400 el. / mm^3 : 6 patients.

GRA.	Fabien	56 ans	.....	342
DUB.	Jean	82 ans	.....	346
BRU.	Marcel	55 ans	.....	350 (parasito +)
NIN.	Magdeleine	76 ans	.....	355
LEL.	Arthur	69 ans	.....	376
SAN.	François	36 ans	.....	396

éosinophilie de 400 à 500 el. / mm^3 : 5 patients.

MAR.	Robert	58 ans	.....	442
BOU.	Aline	28 ans	.....	460 (corticodépendant)
ARR.	Ignacio	75 ans	.....	474
PAR.	André	18 ans	.....	480
GAU.	Murielle	12 ans	.....	486

éosinophilie de 500 à 600 el. / mm^3 : 2 patients.

BOI.	Pascal	12 ans	.....	550
LAB.	Juliette	39 ans	.....	588 (parasito +)

éosinophilie de 600 à 700 el. / mm^3 : 1 patient.

TIS.	Albert	70 ans	.....	634

éosinophilie de 700 à 800 el. / mm^3 : 2 patients.

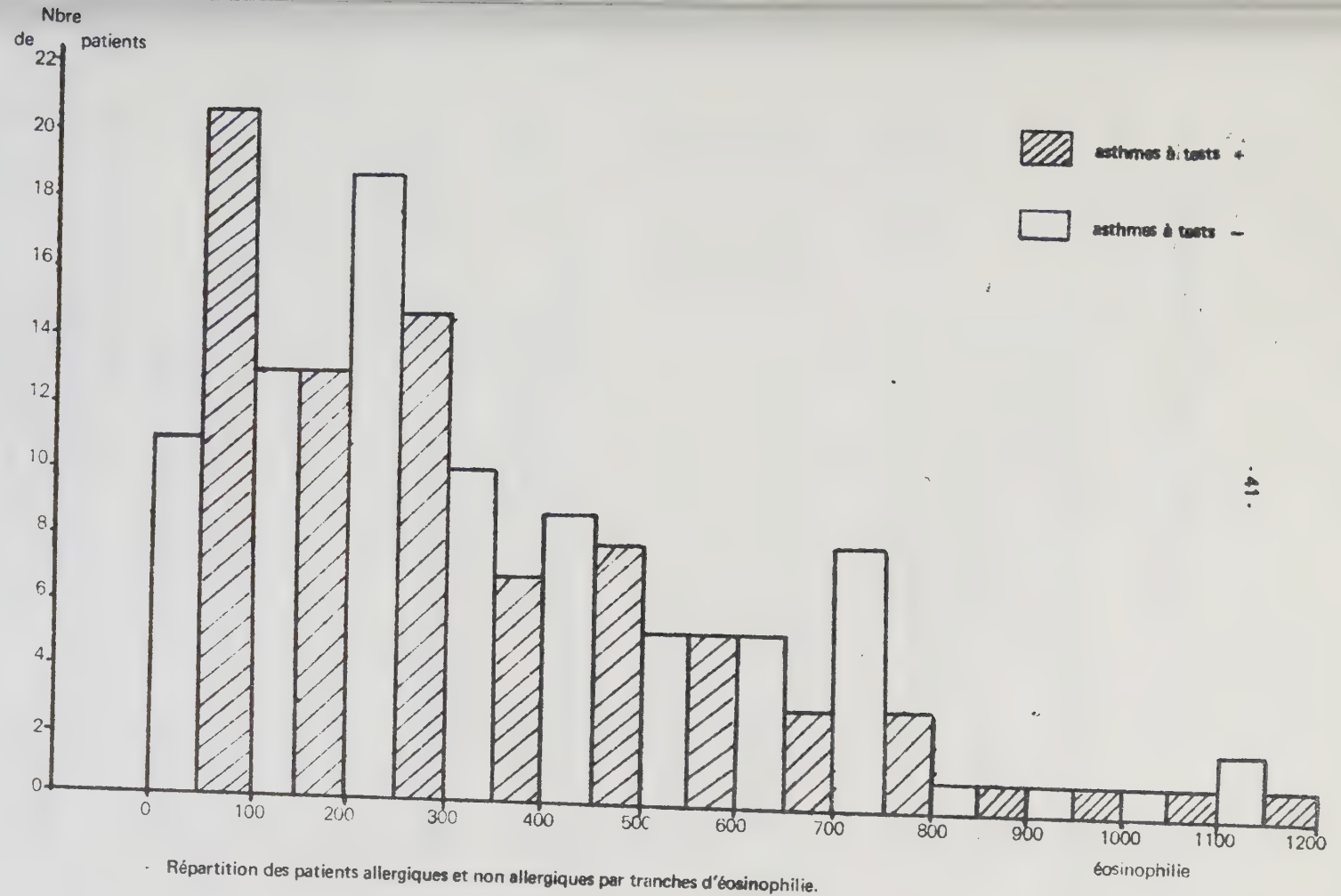
BAU.	Suzanne	16 ans	.....	759
WIN.	Marie	39 ans	.....	783 (parasito +)

éosinophilie de 800 à 900 el. / mm^3 : 1 patient.

JEA.	Jean-Louis	55 ans	.....	840 (corticodépendant)

éosinophilie supérieure à 900 el. / mm^3 : 1 patient.

GOM.	Louis	42 ans	.....	1430



Répartition des patients allergiques et non allergiques par tranches d'éosinophilie.

V - INTERPRETATION DES RESULTATS.

1 - L'éosinophilie chez les asthmatiques, est-elle influencée par le facteur infectieux ?

Pour résoudre, cette question, nous avons utilisé des tests non paramétriques, car ce sont les seuls applicables dans notre étude. En effet, les effectifs qué nous avons recueillis sont réduits, et la loi de distribution de la variable est inconnue.

le test du X^2 ne montre pas de différence significative.
le test U de MANN WHITNEY ne montre pas de différence significative.
le test de la médiane ne montre pas de différence significative.

2 - L'éosinophilie permet-elle d'affirmer l'existence d'un facteur allergique ?

Nous apprécions dans notre étude la présence d'un facteur allergique, d'après la positivité des résultats aux tests immédiats intra-dermiques ou aux tests épicutanés.

Nous obtenons :

TESTS POSITIFS.
éosinophilie supérieure à 300 el. / mm^3 :
43 patients sur 86, soit ..... 50 %
(limite de sécurité à 0,05 ..... 34 à 65 %)

TESTS NEGATIFS.
éosinophilie supérieure à 300 el. / mm^3 :
32 patients sur 81, soit ..... 39,5 %
(limite de sécurité à 0'05 ..... 29 à 51 %

Dans ce cas, le test X^2 ne montre pas non plus de différence significative.

Si nous calculons les moyennes des éosinophiles dans les deux catégories d'asthme, nous obtenons les résultats suivants :

	moyenne des éosinophiles	5 %	95 %	nbre.
TESTS +	355	0	1780	86
TESTS –	282	0	1170	81

Notons que le 95 % extrinsèque élevé est dû au seul patient que nous avons relevé possédant une forte éosinophilie : 3840 el. / mm. Si nous délaissons ce cas, le 95 % devient 1071, donc inférieur au 95 % intrinsèque, sans que, toute fois, la moyenne n'en soit modifiée.

La moyenne des éosinophilies chez les asthmes à tests positifs et les asthmes à tests négatifs est donc sensiblement différente. Cette différence ne peut cependant pas servir de critère de diagnostic entre un asthme intrinsèque et un asthme extrinsèque.

Le tableau montrant la répartition des patients allergiques et non allergiques par tranches d'éosinophilie, ne laisse pas entrevoir de différence évidente entre l'éosinophilie des patients à tests positifs où négatifs. (cf. p 41).

3 - L'éosinophilie est-elle inhérente à la maladie asthmatique ?

Sur 167 observations, si nous délaissons le facteur allergique, nous trouvons 75 malades ayant une éosinophilie supérieure à 300 el. / mm, soit 44, 9 %.

EOSINOPHILIE SUPERIEURE A 300 el. / mm :	
75 patients sur 167, soit	44,9 %
(limite de sécurité à 0,05.....	42 à 53 %)

4 - Y-a-t-il un rapport entre l'éosinophilie et l'âge des patients ?

Pas plus dans ce cas que dans les autres, nous n'avons pu établir une relation bien définie.

De notre étude nous concluons que :

- Le facteur infectieux n'intervient pas dans l'éosinophilie chez les asthmatiques.
- L'éosinophilie n'est pas un critère d'allergie dans la maladie asthmatique.
- L'éosinophilie est fréquemment rencontrée chez les asthmatiques, sans toute fois qu'elle soit significative de cette maladie.
- L'éosinophilie reste modérée chez les asthmatiques
- L'éosinophilie n'est pas influencée par l'âge des patients.

VI - ESSAI D'EXPLICATION.

La relation entre éosinophilie et asthme peut s'expliquer par la théorie de SZENTIVANYI :

L'éosinopénie est une action Béta adrénergique des catécholamines : l'adrénaline et l'isoprénaline entraînent une diminution des éosinophiles circulants, tandis que la noradrénaline n'a pas le même effet.

L'effet éosinopénique des catécholamines est bloqué par le Propranolol (11). En conséquence, une altération des mécanismes béta-adrénergiques conduirait à supprimer une des plus importantes influences inhibitrices du contrôle homéostasique des éosinophiles,d'où il résulterait une éosinophilie possible.

Une comparaison entre les effets de l'adrénaline sur les éosinophiles circulants chez des sujets normaux et des sujets asthmatiques, a montré une réponse éosinopénique significativement réduite chez les asthmatiques (45).

Cela peut montrer que les mécanismes béta-adrénergiques sont altérés chez les asthmatiques, et que l'éosinophilie dans l'asthme peut être une conséquence de cette anomalie.

Certains auteurs ont invoqué des rapports entre le taux d'éosinophiles et l'allergène causal. C'est ainsi que MARKS et HOLZEL croient voir dans « Dermatophagoïdes Culinae » la cause de l'asthme chez des enfants ayant une éosinophilie supérieure à 1000 el. / mm^3 (36). Cette hypothèse est en contradiction avec les résultats de notre étude ; et nous n'avons pas décelé une eosinophilie particulière en fonction de l'allergène repéré.

Mais comment expliquer le manque de corrélation entre le facteur allergique et l'éosinophilie ?

Il semble pourtant que les conditions requises à la production d'éosinophiles soient réunies dans l'asthme extrinsèque.

Une étude faite par CABANIEU et col. (15) montre des taux élevés d'IgE chez les asthmatiques allergiques :

TESTS POSITIFS	991 U / ml	151 sujets
TESTS NEGATIFS	261 U / ml	60 sujets

La libération d'Histamine et d'autres médiateurs, devrait également permettre le développement d'une éosinophilie.

Les travaux récents de REERING et son équipe, étudient les taux d'IgE et l'éosinophilie chez des sujets asthmatiques et des sujets normaux, adultes et enfants (46).

Voici leur résultats :

Taux des IgE chez des adultes normaux et des adultes asthmatiques :

	moyenne du taux des IgE.	5 %	95 %	Nbre
Adultes normaux	< 200 U / ml	< 200	410	117
Tests positifs	736	< 200	2500	19
Tests négatifs	< 200	< 200	1700	17

Taux des IgE chez des enfants normaux et des enfants asthmatiques :

	moyenne du taux des IgE.	5 %	95%	Nbre
Enfants normaux	275	< 200	1730	263
Tests positifs	922	260	2960	65
Tests négatifs	322	< 200	1036	12

Taux des IgE et éosinophilie chez des asthmatiques, adultes et enfants :

éosinophilie el. / mm^3	moyenne du taux des IgE	5 %	95 %	Nbre
enfants : $\leqslant 330$	703	< 200	2534	38
> 330	966	220	7135	39
adultes : $\leqslant 330$	< 200	< 200	382	5
> 330	598	< 200	2171	25

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le taux des IgE est augmenté dans l'asthme extrinsèque, mais il n'y a pas de relation évidente entre le taux des IgE et l'éosinophilie : la différence n'est pas significative.

CONCLUSION

Nous avons étudié les différents déterminants de l'éosinophilie sanguine actuellement reconnus comme responsables de l'augmentation de celle-ci au cours d'un certain nombre d'affections.

L'étude de la maladie asthmatique et des notions physiopathologiques modernes, permet de souligner les points de rencontre dans ces deux chapitres. Médiateurs de l'asthme et déterminants de l'éosinophilie, semblent souvent se confondre. C'est ainsi que l'Histamine libérée par le mastocyte entraîne des réactions bronchiques, mais induit également une éosinophilie. Le conflit antigène-anticorps est source d'éosinophilie, et la présence d'IgE (anticorps réaginique) en quantité notable, signant le terrain allergique, va habituellement de pair avec une éosinophilie.

Mais les diagnostics suggérés par une éosinophilie sont nombreux et variés : parasitoses (où l'on constate, du reste, les taux les plus élevés d'éosinophilie), affections cutanées : eczéma..., maladie de Hodgkin, polyarthrite chronique évolutive, périartérite noueuse, cancers...

L'éosinophilie en dehors de ces maladies, est souvent cependant considérée comme un critère de diagnostic des maladies allergiques ; et en matière d'allergie respiratoire, comme un critère d'asthme allergique.

Cependant, si l'asthme dit de nature extrinsèque, avec présence d'IgE circulantes, comporte dans son mécanisme la libération de médiateurs susceptibles de déterminer une éosinophilie, il ne saurait s'agir d'un état constant. En effet, l'étude des dossiers d'asthmatiques, reconnus indéniablement comme allergiques, n'a pas permis de retenir une corrélation étroite entre l'éosinophilie et les résultats des tests allergiques cutanés de nature immédiate.

Bien plus, l'individualisation de l'asthme intrinsèque, le plus souvent lié à des mécanismes infectieux déclanchés ou entretenus parfois par une sensibilisation microbienne, s'accompagne de la mise en évidence d'une éosinophilie notable dans une proportion pratiquement voisine de celle des asthmes extrinsèques.

Ainsi bien que la participation de l'éosinophile à la réponse immune soit un fait acquis, il reste encore de nombreux points à élucider tant sur le comportement de cette cellule que sur son rôle et sur ses facteurs déterminants.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè - je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II.

H. BRICAUD.

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse.

G. CABANIEU.

Bon et permis d'imprimer,
Le Chancelier des Universités.

R. PAULIAN.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AHLQUIST R.D. — A study of the adrenotopic receptors.
Amer. J. Physiol. 1948, 153 - 586.

2 - ARBESMAN C.E., TSE K.S., and WICHER K. — Antibodies to ragweed in external secretion.
abstract 26 th Annual Meeting.
Am. Acad. Allerg. New Orleans 1970, 16 - 18.

3 - ARCHER R.K. — Regulatory mechanisms in éosinophil leucocyte production, release and distribution.
Gordon ed. : Regulation of hemopoiesis. vol II
1970.

4 - ARCHER R.K. — The Eosinophil leucocytes.
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1963.

5 - ARCHER R.K., NELSON., JOHNSTON. — Eosinophil granule lysis in vitro induced by soluble antigen - antibodies complexes.
Immunology 1969, 17 - 177.

6 - ASSEM E.S.K., TURNER-WARNICK M., COLE P., et al.
— Reversed anaphylactic reaction of leucocytes in extrinsic asthma.
Clin. Allergy. 1971, 1 - 353.

7 - BAKHLE Y.S., and SMITH T.W. — Release of spasmogenis substances induced by vasoactive amines from isolated lungs.
Brit. J. Pharmac. 1972, 46 : 543.

8 - BASTEN A.,BOYER M.H., and BEESON P.B. — Mechanism of eosinophilia.
J. Exp. Med. 1970, 131 : 1271.

9 - BAZARAL M., et HAMBURGER R.N. — Standardization and stability of immunoglobulin E (IgE).
J. Allergy Clin. Immunol. 1972, 49 : 189-191.

10 - BERG T., and JOHANSSON S.G.O. — Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE.
Acta. Ped. Scand. 1969, 58 : 513.

11 - BRAUNSTEINER H. and DIENSTL F. — Inhibition of eosinophil decrease following adrenalin though blockade of adrenergic beta receptors.
Klin. Wenchr. 1967, 54 : 48.

12 - BROCKLEHURST W.E. — The release of histamine and formation of a slow reacting substance during anaphylactic shock.
J. Physiol. 1960, 151 : 416.

13 - BROCKLEHURST W.E. — Slow reacting substance and related compounds.
Progr. Allerg. 1962, 6 : 539.

14 - BROCKLEHURST W.E. — Pharmacological mediators of hypersensitivity reactions.
Clinical aspects of Immunology.
Phil. F.A. Davis Co. 1962, p. 36.

15 - CABANIEU., BEZIAN., CAPBERN. et al. — Etude du taux des IgE dans différents syndromes allergiques.
Rev. Fr. d'Allergologie. Oct. Dec. 72, n°4 p.323

16 - COHEN S., WARD P.A. — In vitro and in vivo activity of a lymphocyte and immune complex dependent chemotactic factors for eosinophils.
J. Exp. Med. 1971, 133 : 133.

17 - COLLEY D.G. — Eosinophils and Immune Mechanisms.
Journal of Immunology. may 1973, vol 110, n° 5, p. 1419.

18 - DOBBS J.W. and ROBISON G.A. — Functional biochemistry of beta receptors in the uterus.
Fed. Proc. 1968, 27 : 352.

19 - DUIC A., CROZIER D.N., LYNCH M.J., Mc CLUNE P.D. — Agammaglobulinemia with hypoglycemia ; osseous changes and eosinophilia.
Canad. Med. Assoc. J. 1970, 103 ; 64.

20 - GREENBERG M.L. and CHIKKAPPA G. — Eosinophil production and survival in patient with eosinophilia.
Blood 1971, 38 : 826.

21 - HEDQVIST P. — Prostaglandin induced inhibition of neurotransmission in the isolated guinea pig seminal vesicule.
Acta Physiol. Scand. 1972, 84 : 506-511.

22 - HERION J.C., GLASSER R.M., WALKER R.I., and PALMER J.G. — Eosinophil kinetics in two patients with eosinophilia.
Blood 1971, 36 : 361.

23 - HUBSCHER., EISEN. — An eosinophil derivated inhibitor (E.D.I.) of Histamine release.
J. Allergy clin. Immunol. fev. 1973, vol. 51, n° 2 : p. 83.

24 - HUNTEY C.C., COSTAS M.C., and LYERLY A. — Visceral larva migrans syndrome clinical, characteristics and immunologic studies in 51 patients.
Pediatrics 1965, 36 : 523.

25 - ISHIZAKA T., GRANGE R.R., and AUSTEN K.F. — The capacity of human IgE to médiate the release of Histamine and Slow Reacting Substance of Anaphylaxis from monkey lung.
J. Immun. 1970, 104 : 335.

26 - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., and HORNBROOK. — Correlation of reaginic activity with E. Globulin Antibody.
J. Immun. 1966, 97 : 840.

27 - JOHANSSON S.G.O. — Serum levels in healthy children and adults.
Int. Arch. Allerg. 1968, 34 : 1.

28 - JOHANSSON S.G.O., MELBINT and VAHLQUIST B. — Immunoglobulin levels in preschool children.
Lancet 1968, 1 : 1118.

29 - JOSE D.G., GATTI R.A., and GOOD R.A. — Eosinophilia with pneumocystis carinii and immune deficiency syndrome.
J. Pediátr. 1971, 79 : 748.

30 - KARIM S.M., SANDLER M., WILLIAMS E.D. — Distribution of Prostaglandins in human tissues.
Brit. J. Pharmac. 1967, 31 : 340 - 344.

31 - KAY A.B., STECHSCHULTE D.J., and AUSTEN K.F. — An eosinophil leucocyte chemotactic factor of anaphylaxis.
J. Exp. Med. 1971, 133 : 602.

32 - KELLAWAY CH., and TRETHEWIC E.R. — The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis.
Quart. J. Exp. Physiol. 1960, 30 : 121.

33 - KUMA L., NEWCOMB R.W., ISHIZAKA K., et al. — IgE levels in Sera of children with asthma.
Pediatrics 1971, 47 : 848.

34 - LAND A.M., ARNOLD A., Mc AULIFF J.P., et al. — Differentiation of receptors systems actived by sympathomimetics amines.
Nature 1967, 214 -: 597.

35 - **Mc NEILL R.S.** — Effect of a beta adrenergic response : Propranolol on asthmatics.
Lancet 1964, 2 : 1101.

36 - **MARKS B.E., HOLZEL A.** — Eosinophilia in childhood asthma.
Lancet fev. 1970, 1 : 413.

37 - **Mechanism of Eosinophilia.**
Lancet nov. 1971, 2 : 1187 - 8.

38 - **MONGAR J.L., and SCHILD H.O.** — Cellular mechanism in anaphylaxis.
Physiol. Rev. 1962, 42 : 226.

39 - **OREHEK J., DOUGLAS J.S., LEWIS A.L., and BOUHUYS A.** — Airway smooth muscle tone : local regulation by protaglandins.
Nature (New Biology) in press.

40 - **ORFANAKIS N.G., OSTLUND R.E., BISHOP C.R., and ATHENS J.W.** — Normal leucocyte concentration values.
Amer. J. Clin. Path. 1970, 53 : 647.

41 - **PARISH W.E.** — Investigation on Eosinophilia ; the influence of Histamine, antigen-antibody complexes, foreing bodies and disruped mast cells.
Brit. J. Derm. 1970, 82 : 42.

42 - **PIPER P.J., VANE J.R.** — The release of Prostaglandins from lung and others tissues.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 180 : 363-385.

43 - PIPER P.J., WALKER J.L. — The release of spasmogenic substances from human chopped lung tissue and its inhibition.
Brit. J. Pharmac. 1973, 47 : 291-304.

44 - POURFAR M. — Eosinophilies sanguines.
New York State J. Med. 1968, 1947 - 52.

45 - REED C.E., COHEN M., and ENTA T. — Comparison of the effect of Epinephrine on circulating eosinophils of normal and asthmatic subjects.
J. Allergy 1967, 39 : 127.

46 - REERING., BRONGERS et al. — IgE levels, antibodies against smoth muscle and eosinophilia in asthmatic patients and normal controls.
Int. Arch. Allergy. 1973, 44 : 233 - 241.

47 - RILEY J.F. — The localisation of Histamine in the body.
In Ciba Foundation Symposium on Histamine.
Ed. by G.E.W. Wolstenholme and C.M. O'Connor 1956, p. 398.

48 - SPEIRS and TURNER M.X. — The eosinophil response to toxoids and its inhibition by antitoxin.
Blood 1969, 34,: 320.

49 - STECHSCHULTE D.J., AUSTEN K.F., and BLOCH K.J. — Antibodies involved in antigen-induced release of slow reacting substance of anaphylaxis in the guinea pig and rat.
J. Exp. Med. 1967, 125 : 132.

50 - **STENIUS et al.** — Clinical signifiance of total IgE and of specific IgE to common allergen. Relation ship to clinical manifestations.
Clin. Allergy (in press).

51 - **STENIUS B., WIDE L., SEYMOUR W.M., and al.** — Clinical signifiance of specific IgE to common allergen.
Clin. Allergy 1971, 1 : 37.

52 - **STICKNEY J.M., and HECK F.J.** — The clinical occurence of eosinophilia.
Med. Clin. N. Amer. 1944, 28 -: 915.

53 - **SUTHERLAND E.W., ROBISON G.A.** — The role of cyclic 3'5'AMP in response to catecholamines and others hormones.
Pharmacol. Rev. 1966, 18 : 145.

54 - **SWEATMAN M.J.F., COLLIER J.O.J.** — Effets of Prostaglandins on human bronchial muscle.
Nature, New Biology, 1970, 225 : 600 - 604.

55 - **SZENTIVANYI A.** — The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.
J. Allergy 1968, 42 : 208.

56 - **SZENTIVANYI A., FISCHEL C.W. and TALMADGE D.W.** — Adrenalin mediation of Histamine and Serotonine.
J. Infect. Dis. 1963, 114 : 86.

57 - **WALKER J.L.** — The regulatory function of Prostaglandins in the release of Histamine and SRS. from passively sensitized human lung tissue.
International Conference on Prostaglandins, Vienne, sept. 1972.

58 - **WALLS R.S.; BASTEN A., LEUCHARS E., and DAVIES A.J.** Mechanisms for eosinophilic and neutrophilic leucocytose.
Brit. Med. J. 1971, 3 : 157.

59 - **WARD P.A.** — Chemotaxis of human eosinophils.
Amer. J., Path. 1969, 54 : 121.

60 - **WASSERMAN., GOETZL., AUSTEN.** — Preformed Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis.
J. Immunol. 1974, vol 112, 1 : 351.

61 - **WINTROBE M.M.** — Clinical hematology.
Sixth edition Lea Feabiger. Philadelphia 1967.